

***SIĞIR PAPİLLOMATOZİSİNDE SAĞALTIM AMACIYLA UYGULANAN İVERMEKTİNİN SERUM TNF- α VE IL-6 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**
THE EFFECT OF IVERMECTIN ON SERUM TNF- α AND IL-6 LEVELS IN BOVINE PAPILLOMATOSIS

Yasin BEKDUR¹, Öznur ASLAN^{2*}, Meryem ŞENTÜRK³, Memiş ÇİĞDEM⁴

¹Tarım ve Kırsal Kalkınmayı Destekleme Kurumu, Yozgat

²Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

⁴Şefaati İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Yozgat

ÖZ

Bu çalışmanın amacı, siğir papillomlarının tedavisinde kullanılan ivermektinin, serum TNF- α ve IL-6 üzerine olan etkisinin belirlenmesidir. Bu çalışmaya, klinik olarak papillomatozis olduğu belirlenen, yaşları 15-20 aylar arasında değişen, 9 hasta siğir (4'ü erkek Montofon, 3'ü dişi Montofon 1'i dişi Yerli kara, 1'i dişi Holştayn) dahil edildi. Tüm siğirlardan kan örnekleri alındıktan sonra, 0,2 mg/kg dozunda ivermektin, deri altı yol ile uygulandı. İlk uygulamayı takiben 7, 22 ve 52. günlerde kan alındıktan sonra klinik kontrolleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan 4'ünde (1 Holştayn, 3 Montofon) papillomlarda %90-100 oranında gerileme belirlenirken, 2 hayvanda (2 Montofon) % 70-80 gerileme, diğer hayvanlarda (1 Yerli kara, 2 Montofon) ise herhangi bir gerileme olmadığı belirlendi. Alınan serum örneklerinde TNF- α ve IL-6 düzeylerinin ivermektin uygulamasını takiben 7. günde arttığı, 22 ve 52. günlerde ise giderek azaldığı, ancak bu değişimin istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (P>0,05). Sonuç olarak; siğir papillomatozisinde tedavi amacıyla uygulanan ivermektinin hayvanlarda iyileşmeye etkisi olduğu, serum TNF- α ve IL-6 düzeylerinde değişimler oluşturduğu belirlendi. Bu sonuçlara göre ivermektinin etki şekliyle ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanısına varıldı.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effects of the ivermectin used in the treatment of bovine papillomatosis on serum TNF- α and IL-6. Nine cattle with different ages (15-20 months old), breed (4 male Brown Swiss, 3 female Brown Swiss, 1 female Native Black, 1 female Holstein with clinically bovine papillomatosis) were included. After taking blood samples from all animals, ivermectin at a dose of 0.2 mg/kg was administered subcutaneously as a single dose. On the 7, 22 and 52nd days after the first application, blood sampling and the monitoring of the animals were repeated. Four animals (1 Brown Swiss and 3 Brown Swiss) and two animals (2 Brown Swiss) regressed nearly 90-100 % and 70-80 %, respectively while in other animals (1 Native Black and 2 Brown Swiss) no remission was observed during the observation period. Serum TNF- α and IL-6 levels were determined to have increased on the 7th day and decreased on the 22nd and 52nd days following the administration, but no statistically significance (p>0.05). It was concluded that ivermectin might be effective on clinically recovery and serum TNF- α and IL-6 levels. More comprehensive future studies on higher numbers of animals are warranted.

Anahtar kelimeler: İvermektin, IL-6, Siğir papillomatozis, TNF- α

Keywords: Bovine papillomatosis IL-6, Ivermectin, TNF- α

*Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-12-4056 kodlu tez araştırma projesi ile desteklenmiştir.

Makale Geliş Tarihi : 16.03.2018
Makale Kabul Tarihi: 01.06.2018

Corresponding Author: Prof.Dr. Öznur ASLAN
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri
Tel: 05068213693
e-mail: oznuratalay@gmail.com

GİRİŞ

Papillomatozis; kompleks patogenezi etiyolojiye sahip iyi huylu proliferatif tümörlerdir. Hayvanlarda ve insanlarda deri papillomları papilloma virüs tarafından oluşturulur (1). Papilloma virüsler yüksek tür spesifik zarsız virüslerdir. Bovine papilloma virüsler (BPV) 8 kbp civarında çift zincirli sirküler DNA genomlarına sahiptir (2). Sığırlarda, atlarda ve köpeklerde papillomlar oldukça yaygındır. Etkilenen sığırlar genellikle 2 yaşından küçüktür ve 1 yıl içerisinde tümörler kendiliğinden gerileyebilir (1). Bununla birlikte hayvanlarda bazı türlerin malign özelliği kazanarak karsinomaya dönüşebildiği de bildirilmektedir (3).

Papilloma virüsler (PV), klasik olarak epiteliyolitrop olarak tanımlanır. Bununla birlikte semen, periferik kan, plazma, süt ve kolostrum gibi farklı yerlerde de olduğu belirlenmiştir. Ayrıca BPV genlerinin ekspresyonu idrar kesesi kanseri olan sığırların kanlarında, sağlıklı ve papillomlu sığırlarda olan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle kan, BPV etkenini ürettiği ve sığır vücudunda epitel olmayan doku ve sıvılara da taşındığı yerdir (4).

Bovine papilloma virüslerde, biyolojilerinin araştırılması, virüs enfeksiyonu arasında direkt ilişkinin belirlenmesi ile virüs, konak ve çevre arasındaki ilişki, virusa karşı oluşan immün cevap ve papilloma virüs aşısının geliştirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca çiftlik hayvanlarının etkeni olan papilloma virüslerin veteriner hekimlikte ve tarımsal alanda önemi vardır (5).

Papillomatozisin tedavisinde genellikle lezyonun koterizasyonu, kriyoterapi, lokal anestezi ile lezyonların operatif olarak uzaklaştırılması, olog ve heterolog aşılama, otohemoterapi, levamisol ve ivermektin gibi immün sistemi nonspesifik uyaran ilaçların kullanılması gibi pek çok yöntem kullanılmaktadır (6-10).

Bir antiparaziter ilaç olan ivermektin hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Yapılan çalışmalar, farelerde ivermektinin lenf yumrularında makrofaj üretimi ve hasarlı bölgeye makrofaj göçünü arttırdığı, yeni üretilen makrofajlardaki lizozim, alfa-1-antitripsin ve alfa-1-antitripsin gibi enzimlerin miktarını arttırdığını göstermiştir (12). İvermektin uygulamalarından sonra spesifik antikor oluşumunun da arttığı bildirilmektedir (13). Sığırların deri papillomlarının sağaltımında, ivermektinin immunomodülatör etkisinin alternatif bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (8). Tümör nekrozis faktörün (TNF), alfa ve beta olmak üzere iki formu vardır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) çoğunlukla aktif makrofajlardan, tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) ise T hücrelerinden salgılanır. Bu stokinlerin etki spektrumları da benzerlik gösterir. Birçok immün sistem hücresinin gelişimini uyarır, aktive eder ve yansal reaksiyonlarda rol alırlar. Duyarlı tümör hücrelerinin ve virüslerle enfekte hücrelerin apoptosis yoluyla ölümünü sağlarlar (14).

İnter löykin-6 (IL-6) başlıca makrofaj, daha az olarak T, B ve endotel hücreleri ile fibroblastlar tarafından üretilir. IL-6 hepatositleri etkileyerek akut faz proteinlerinin salınmasını, B ve T hücrelerini etkileyerek gelişmelerini sağlarlar (14). Sığırların BPV'a karşı oluşturduğu immün cevap zayıf olmakla birlikte, kapsid proteinleri ya da dönüşüm proteini E7'ye karşı zayıf T ve B lenfositlerin papillomun gerilemesiyle ilişkili olduğu görülmüş ve enfeksiyonun son safhasında bazı hayvanlarda gözlenebildiği bildirilmiştir (5)

Bilgilerimize göre, sığır papillomunun sağaltımında ivermektinin etkinliği klinik gözlemlerle belirlenmesine rağmen, etki mekanizması tam olarak açığa kavuşmamıştır. Sunulan çalışma ile sığır papillomlarının tedavisinde nonspesifik immunostimulan olarak kullanılan ivermektinin, serum TNF- α ve IL-6 üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kayseri yöresinde bulunan hayvancılık işletmelerinde hastalık için tipik derisinde büyüklükleri farklı (0,5-5 cm), karnabahar şeklinde, saplı ya da sapsız siğil benzeri üremeler gösteren ve bu klinik bulgulara göre papillom olduğu belirlenen, yaşları 15-20 aylar arasında değişen, 9 hasta sığır (4'ü erkek montofon, 3'ü dişi montofon 1'i dişi Yerli kara, 1'i dişi Holştayn) dahil edildi.

Tüm sığırlardan kan örnekleri alındıktan sonra, 0,2 mg/kg CA dozunda ivermektin (Maximec enj[®], Teknovet), deri altı yol ile uygulandı. İlk uygulamayı takiben 7, 22 ve 52. günlerde kan alımı ve papillomlu hayvanların klinik takibi yapıldı (8). İvermektin uygulanmadan önce alınan kan örnekleri kontrol olarak kabul edildi. Klinik takipte her hayvanda belirlenen papillomların yeri ve çapları belirlenerek sonuçlar yüzde olarak belirtildi.

Tümör nekrozis faktör- α ve IL-6 değerlerinin analizi için tüm hayvanların *Vena jugularis*'inden 5 ml antikoagülsüz tüplere (Vacutest[®], İtalya) kan alındı. Alınan kanlar ERÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Laboratuvarında oda ısısında 3000 devirde 10 dakika santrifüj (Rotofix 32 A[®], Hettich) edilerek serumları ayrıldı. Serumlar testler yapılmaya kadar -20 °C'de saklandı.

Serum örneklerinde TNF- α konsantrasyonları Bovine TNF- α Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit (Cusabio[®], code: CSB-E12020B) ve IL-6 konsantrasyonları Bovine IL-6 ELISA kit (Cusabio[®] code: CSB-E12899B) kullanılarak belirlendi.

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 11.01.2012 tarih ve 12/17 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analizler

Testlerden elde edilen veriler farklı zamanlarda alınan kan değerlerinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile test edildi. Çalışmada veriler, aritmetik ortalama ve standart hata olarak verildi ve P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 14.01 istatistik programı kullanıldı.

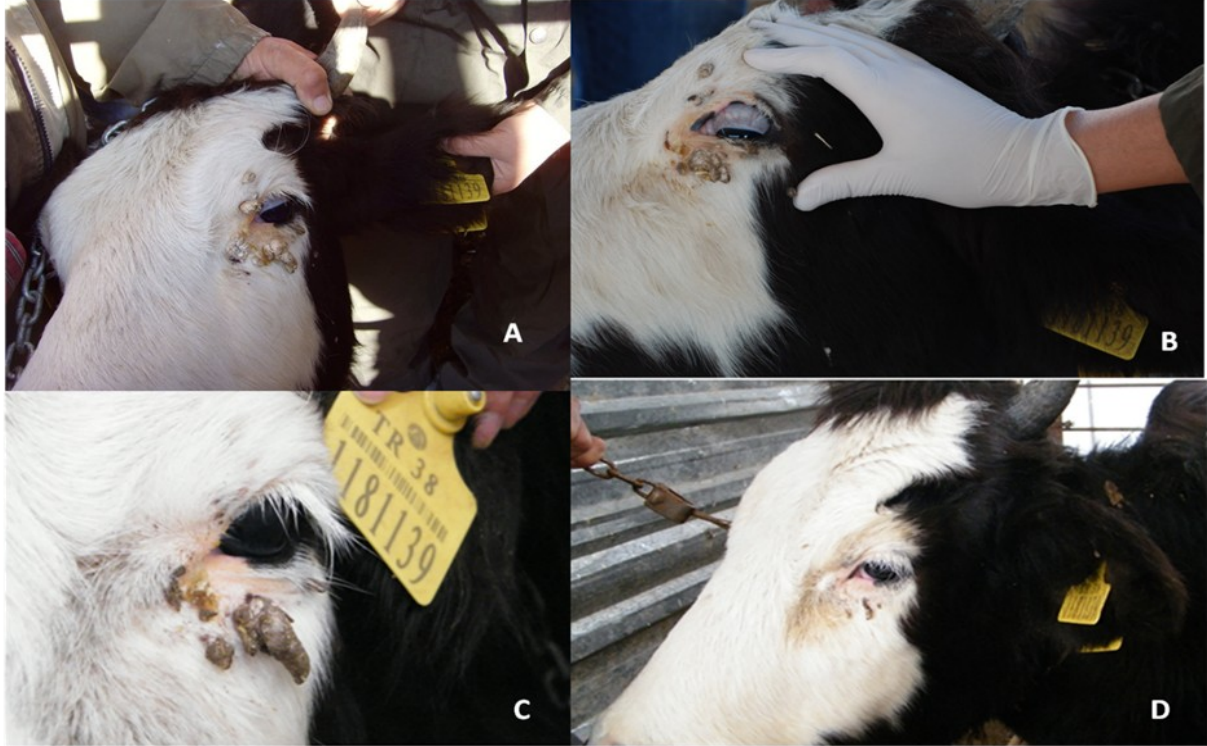
BULGULAR

Çalışmaya alınan papillomlu hayvanlarda göz, boyun, omuz, dudak ve meme bölgesinde lokalize olmuş, büyüklükleri farklı (0,5-5 cm), dermal bir sapla desteklenmiş, hiperplastik epitelden oluşmuş proliferatif papillomlar tespit edildi (Şekil 1 ve 2). Hayvanların genel klinik muayenelerinde üremeler dışında herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan 4'ünde (1 holştayn, 3 montofon) papillomlarda % 90-100 oranında gerileme belirlenirken, 2 hayvanda (2 montofon) % 70-80 gerileme gözlemlendi, diğer hayvanlarda (1 Yerli kara, 2 montofon) lezyonlarda gerileme gözlenmediği belirlendi. İvermektin enjeksiyonundan sonraki 7. gün-

de lezyonlarda gerileme gözlenmeye başladı ve çalışma sonunda tamamına yakınının iyileştiği (Şekil 1) ya da sadece papillomun çapında küçülme (Şekil 2) tespit edildi.

Serum örneklerinde TNF- α düzeyleri Tablo 1'de gösterildi. Elde edilen verilere göre ivermektin uygulamasını takiben 7. günde alınan serum örneklerinde TNF- α düzeylerinin arttığı, 22 ve 52. günlerde ise giderek azaldığı



Şekil 1. A. İvermektin uygulanmadan önce Holştayn inekte göz çevresindeki papilloma. İvermektin uygulandıktan sonra 7. gün (B), 22. gün (C) ve 52. gün (D)



Şekil 2. A. İvermektin uygulanmadan önce Montafon inekte göz çevresindeki papilloma. İvermektin uygulandıktan sonra 7. gün (B), 22. gün (C) ve 52. Gün (D)

ancak sonuçların istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($P > 0,05$).

Serum örneklerinde IL-6 düzeyleri Tablo 2’de verilmiştir. Elde edilen verilere göre ivermektin uygulamasını takiben 7. günde alınan serum örneklerinde IL-6 düzeylerinin arttığı, 22 ve 52. günlerde ise giderek azaldığı ancak sonuçların istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($P > 0,05$).

farkın, viral enfeksiyonların üstesinden gelinmesinde hem viral hem de konağa ait faktörlerin dengesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu görüşü destekler şekilde, Breitburd ve ark. (20), tavşanlarda papilloma virüs enfeksiyonlarının gerileme ya da malignant forma dönüşmesinin konak allotipi ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Nichols ve ark. (21), köpek oral papilloma virüs ile ilgili çalışmada aynı bireylerde şiddetli kalıcı enfeksi-

Tablo 1. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum TNF- α düzeyleri

Ölçüm günleri	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maximum (ng/mL)
0. gün	9	1,261 \pm 0,715	0,200	6,924
7. gün	9	1,743 \pm 0,672	0,174	6,055
22. gün	9	1,019 \pm 0,265	0,091	2,219
52. gün	9	0,594 \pm 0,107	0,252	1,127
İstatistik önem kontrolü		F: 1,159 P: 0,340		

Tablo 2. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum IL-6 düzeyleri

Ölçüm günleri	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (pg/mL)	Minimum (pg/mL)	Maximum (pg/mL)
0. gün	9	48,176 \pm 6,370	22,958	77,821
7. gün	9	88,287 \pm 36,826	20,492	366,296
22. gün	9	50,274 \pm 11,082	12,734	109,731
52. gün	9	52,729 \pm 7,910	30,514	94,271
İstatistik önem kontrolü		F: 1,022 P: 0,349		

TARTIŞMA VE SONUÇ

Deri papillomu sığırlarda özellikle derinin sürtünen bölgelerinde başta olmak üzere çoğunlukla baş ve boyunda daha az olarak ise vücudun yanları ve memede görüldüğü bildirilmektedir (15-17). Sunulan çalışmada materyal olarak kullanılan sığırlarda göz, boyun, omuz, dudak ve meme bölgelerinde proliferasyon olmuş papillom lezyonlarının görülmesi bildirimlerle uyumludur.

Papillomatozisin tedavisinde lezyonun koterizasyonu, kriyoterapi, lokal anestezi, ağır vakalarda operatif müdahale, otolog ve heterolog aşılama, otohemoterapi, levamizol ve ivermektin gibi immun sistemi nonspesifik uyarıcı ilaçların kullanılması gibi diğer yöntemlere başvurulabilir (7-9,18,19). Bir antiparaziter olan ivermektin hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Sığırların deri papillomlarının sağaltımında, ivermektinin immunomodülatör etkisinin alternatif bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmektedir (8,9). Börkü ve ark. (8), sığır papillomatozisinde tek doz 0,2 mg/kg dozda ivermektin uygulandığında % 88,8 oranında iyileşme belirlediklerini kaydetmişler, Kırmızıgül ve ark. (9) sığır papillomatozisinde % 87,5 oranında 30-90 gün içerisinde tamamen iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da benzer şekilde çalışmaya dahil edilen papillomatozisli sığırlardan dördünde, tek doz deri altı uygulanan ivermektinin çalışmanın tamamlandığı 52. günde % 90-100 oranında iyileşme gözlenirken, 2 sığırdaki % 70-80 oranlarında gerileme olduğu, 3 hayvanda ise gerileme olmadığı belirlenmiştir. İyileşme oranlarındaki

ya da sebep olurken diğerlerinde oluşmamasını viral enfeksiyonlarda konak faktörünün önemi ile açıklamışlardır.

Papilloma virüs enfeksiyonlarında humoral ve hücreli immunitenin farklı rolleri olduğu vurgulanmaktadır. Köpek ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda, immun serum transferi ile siğil regresyonun artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmış, lezyonların regresyonunda humoral immuniteden çok hücreli immunitenin etkili olduğu vurgulanmıştır (3).

Papillomların regresyonunda lenfositlerin rolü morfolojik olarak siğillerin gerilemesi ile ilişkili hücreli infiltrasyonların histolojik gösterimi ile belgelenmiştir. Tavşanlarda oluşan papillomların regresyon analizinde, epidermis içinde, bazal membran yakınlarında ve komşu dermiste yoğun T lenfosit infiltrasyonunun olduğu gösterilmiştir. Epiderminin üst yüzeyinde hücre proliferasyonunun azalması ile regresyon olduğu bildirilmiştir. Tavşan papilloma virüs lezyonlarındaki infiltratta epitelyumun bazal ve subbazal katmanında, CD8+ lenfositlerin bulunduğu, bu katmanda CD4+ hücrelerinin gözlenmediği bildirilmiştir. Tavşan papilloma virüslerinde CD4+ olmaması, sığır papilloma virüs, insan papilloma virüs ve köpek oral papilloma virüs regresyonda CD4+ hücrelerinin oldukça fazla olduğu düşünüldüğünde önemlidir. BPV-4 papilloma regresyonunda dermisteki infiltratlarda çok sayıda CD4+ hücreleri bulunur. Epitelyumun en üst katmanında CD8+, CD4+ hücrelerinden daha fazladır. Epitelyumun bazal katmanında

da CD4+ ve CD8+ hücreleri benzer sayıdadır. BPV-4 lezyonlarında lenfosit sayısı baskın tip olan CD4+ hücrelerin olduğu regresyonla ilişkilidir. TH1 CD4+ hücrelerin makrofajları aktive ederek ya da sitokinlerle ilişkili ya da enfekte keratinositlerin öldürülmesi ile viral enfeksiyonun temizlenmesine yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Yoğun lenfosit infiltrasyonun L2 ve E7 ile aşılamaı takiben papilloma oluşturulan BPV-2 ve BPV-4 regresyonunda da görülmüştür (3,5). Herhangi bir uyarıya maruz kalan T lenfositlerin reaktif oksijen türleri (ROT) ürettiği bildirilmekle birlikte bazı çalışmalar ise oksidatif stresin T lenfositlerin aktivasyonunu baskıladığını bildirmektedir (22).

Makrolit antibiyotik enfeksiyöz hastalıklarda tedavi amacıyla geniş spektrumlu olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı makrolit antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerine ek olarak, konak immün ve inflamatuvar cevabını düzenlediği bildirilmiştir. Makrolitler bazı yangısal hastalıkların tedavi ve yönetiminde etkilidir. İvermektin, parazitik, nematod ve arthropodlar tarafından oluşturulan enfeksiyonların kontrol ve tedavisinde geniş spektrumlu bir ajan olarak veteriner hekimliği, tarımsal alanlar ve insanlarda oldukça yaygın olarak kullanılan makrosiklik laktan ailesinin semi-sentetik bir derivativesidir. İvermektinler pekçok nematod ve arthropodun hücre membranlarında iyon kanallarını etkileyerek paralyze sebep olur (23). İvermektinlerin, otlayan buzağılarda çayır otu toksikasyonu semptomlarını azalttığı ve ağırlık kazancı artışına neden olduğu bildirilmiştir. İvermektinin çayır otu toksikasyonu nedeniyle oluşan ısı stresini azaltabildiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte bazı araştırmalarda çayırotu toksikasyonunun önlenmesi ya da tedavisinde yararlı olmadığını göstermişlerdir (24). İvermektinin ısı stresinde vücut ısısını azaltabildiğini bildirmiştir (25). Rosenkrans ve ark. (26), çayırotu zehirlenmesinde ivermektinin oksijen taşıma kapasitesini düzenlediğini belirlemişler. İvermektinin bakteriel viral parazitik ve neoplastik hastalıklardaki immün modülatör etkisi ile humoral ve sellüler immün cevaba etkisi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. İvermektinin karaciğer makrofajlarında ve Kupffer hücrelerinde lipopolisakkaritin neden olduğu NO ve prostaglandin E₂ sekresyonunu baskıladığı ya da bloke ettiği görülmüştür (25). Sunulan çalışmada da siğir papillomatozisinde ivermektin uygulaması sonucu TNF-α ve IL-6 seviyelerindeki değişimin T lenfositler üzerine olumlu etki gösterdiğini düşündürmüştür.

İmmünomodülatör, immün cevabı baskılayan ya da artırılan kapasiteye sahip maddelerdir (27). İmmünomodülatörlerin etkisi direkt ya da indirek mekanizma ile oluşabilir. İmmünomodülatörün direkt mekanizması immünomodülatör ya da metaboliti immün hücrenin bir parçasıyla etkileşmesi sonucu oluşur. İmmün hücre ile ilişkili komponentin uyarılması immün hücre fonksiyonunda direkt bir değişime neden olur. İmmünomodülatörün indirek mekanizması ise immünomodülatör ya da metaboliti ile bağışıklık hücreleri olmayan bir hücrenin bir parçasıyla etkileşimi sonucu oluşur. İmmün olmayan hücre ile etkileşim bağışıklık düzenleyici aktiviteye sahip olan bir haberci ile salınımını inhibe eder ya da uyarır. İmmünomodülatörlerin direkt etkisi invivo ve invitro olarak ölçülebilirken indirek mekanizma yalnızca

invivo olarak ölçülebilir. İvermektinlerin immunomodülatör özellikleri T lenfosit fonksiyonlarının değiştirilmesi ile oluşmaktadır. Bir T lenfosit ve makrofaja bağlı cevap olan SRWC'ye karşı antikor üretimi farelerde ivermektin tedavisi ile artırılmıştır. Sunulan çalışmada ivermektin uygulamasını takiben makrofaj, endotel hücreleri ve T lenfositler tarafından sentezlenen serum TNF-α düzeyi ile monosit, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından salgılanan IL-6 düzeylerinin 7. günde artması ivermektinin başta T-lenfositler olmak üzere immün sitem üzerinde aktive edici rolü olduğunu kanıtlar niteliktedir.

5.2. SONUÇ

Sonuç olarak; papillomatozisli siğirlara tek doz deri altı uygulanan ivermektinin tedavide yardımcı olduğu ve uygulama sonrasındaki ilk hafta serum TNF-α ve IL-6 düzeylerini istatistiksel önem olmamakla birlikte arttırdığı 22. günden sonra ise serum düzeylerini azalttığı belirlenmiştir. Gelecekte ivermektinin siğir papillomatozisinin tedavisindeki etki mekanizmalarının açıklanmasına yönelik daha detaylı ve kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jelinek F, Tachezy R. Cutaneous papillomatosis in cattle. *J Comp Path* 2005; 132:70-81.
2. Lancaster WD, Olson C. Animal papillomaviruses. *Microbiol Rev* 1982; 46:191-207.
3. Nicholls PK, Stanley MA. The immunology of animal papillomaviruses. *Vet Immun Immunopathol* 2000; 73:101-127.
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17-27.
5. Camplo MS. Bovine Papillomavirus: Old system, new lessons? In: Camplo MS (eds), *Papillomavirus Biology: From Natural History to Vaccine and Beyond*. Academic Press, England 2006; pp 1-34.
6. Bajrić A, Jevtić S, Ožegović T, Dugalic N. Autohaemotherapy of bovine papillomatosis. *Vet Yugoslavia* 1983; 32:79-83.
7. Bircik HS, Keskin O, Çimtay I, Baba ZF. Siğir papillomatozisinin tedavisinde otolog aşısı ve otohemoterapi uygulamalarının karşılaştırılması. *Türk J Vet Anim Sci* 2003; 27:703-707.
8. Borkü MK, Atalay O, Kibar M, Cam Y, Atasever A. Ivermectin is an effective treatment for bovine cutaneous papillomatosis. *Res Vet Sci* 2007; 83:360-363.
9. Kırmızıgül AH, Gökçe E, Sözman M, Yıldırım Y, Beytut E. İvermektin'in siğir deri papillomatozisinde tedavi etkinliği. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2010; 16:627-631.
10. Silva LAF, Jayme VS, Oliveira MAB, et al. Cutaneous pedicle implant of the papilloma and autohaemotherapy in the treatment of bovine papillomatosis. *Vet Noticias* 1998; 4:83-88.
11. Courtney CH, Roberson EL. Avermectin. In: Adams HR (eds), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Iowa State University Press, Ames, Iowa 1995; pp 920.
12. Knab J, Darge K, Buttner DW. Immunohistological

- studies on macrophages in lymph nodes of onchocerciasis patients after treatment with ivermectin. *Trop Med Int Health* 1997; 2:1156-1169.
13. Uhler J. Effect of ivermectin on the development of serum antibody activity in rabbits infested with *Psoroptes cuniculi* (Acari: Psoroptidae). *Folia Parasitol (Praha)* 1991; 38:79-82.
 14. Diker KS. *İmmunoloji*. Medisan Yayınevi, Ankara 2005; ss 85-95.
 15. Dalmath T. Arthropod transmission of rabbit papillomatosis. *J Exptl Med* 1958; 108:9-20.
 16. Desrochers A, St-Jean G, Kennedy GA. Congenital cutaneous papillomatosis in a one-year-old Holstein. *Can Vet J* 1994; 35:646-647.
 17. Santos EUD, SilvaMRA, Pontes NE, et al. Detection of different bovine papillomavirus types and co-infection in bloodstream of cattle. *Transbound Emerg Dis* 2016; 63:103-108.
 18. Brandt S, Haralambus R, Schoster A, Kirnbauer R, Stanek C. Peripheral blood mononuclear cells represent a reservoir of bovine papillomavirus DNA in sarcoid-affected equines, *J Gen Virol* 2008; 89:1390-1395.
 19. Lesnik F, Bires J, Suli J, et al. Autovaccination and metabolic profiles at bovine papillomatosis. *Slovak Vet J* 1999; 24:290-294.
 20. Breitburd F, Salmon J, Orth G. The rabbit viral skin papillomas and carcinomas: a model for the immunogenetics of HPV-associated carcinogenesis. *Clin Dermatol* 1997; 15:237-247.
 21. Nicholls PK, Klaunberg BA, Moore RA, et al. Naturally occurring, nonregressing canine oral papillomavirus infection: host immunity, virus characterization, and experimental infection. *Virology* 1999; 265:365-374.
 22. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004; 15:91-96.
 23. Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008; 57:524-529.
 24. Rosenkrans C, Nihsen M, Flores R, Schrick N. Effects of forage cultivar and anthelmintic on steer responses to immune challenge. *Proc Western Sec Am Soc Anim Sci* 2005; 56:243-245.
 25. Spiers DE, Evans TJ, Rottinghaus GE. Interaction between thermal stress and fescue toxicosis: animal models and new perspectives. In: Roberts CA, West CP, Spiers DE (eds), *Neotyphodium in cool-season grasses*. Blackwell Publishing, Oxford 2008; pp 248.
 26. Rosenkrans CF, Bedingfield T, Piper E. Physiological responses of steers to ingestion of endophyte-infected hay, ivermectin treatment, and immune challenge. 4th International Neotyphodium/Grass Interactions Symposium, Universitat Paderborn, Soest 2001; pp 255-260.
 27. Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G, Iqbal MU. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: A review. *Parasitology* 2006; 132:301-313.